Rev Bras Cardiol. 2013;26(3):213-20
maio/junho

Artigo
de Revisão

Variações interindividuais na farmacocinética clínica de cardiotônicos

Interindividual changes in cardiotonic clinical pharmacokinetics

1

Felipe Costa de Souza, Emiliana Barbosa Marques, Christianne Bretas Vieira Scaramello

Resumo

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa cujo tratamento farmacológico consiste no uso de fármacos inibidores da ECA, BRA, betabloqueadores, diuréticos e antagonistas da aldosterona. Dentre os fármacos com atividade inotrópica, para uso na IC em fase crônica, o fármaco de eleição é a digoxina; já na IC descompensada são utilizados a dobutamina e a milrinona. A farmacocinética é a ciência que estuda a absorção, distribuição, biotransformação e excreção de fármacos; quando inserida na prática clínica, apresenta como hipótese fundamental a relação que existe entre os efeitos farmacológicos do fármaco e sua concentração no sangue ou no plasma. O estabelecimento de esquemas terapêuticos racionais de fármacos é feito a partir de seus parâmetros farmacocinéticos como biodisponibilidade, volume de distribuição, clearance e tempo de meia-vida, que podem ser modificados por inúmeros fatores. Neste estudo revisou-se a farmacocinética da digoxina, dobutamina e milrinona, avaliando-se as alterações de seus parâmetros farmacocinéticos em função de fatores como idade, sexo, presença de IC e interações medicamentosas. Este conhecimento aplicado aos diferentes grupos de indivíduos contribuirá para a racionalização da terapia, aproximando-se de um esquema terapêutico individualizado.

Palavras-chave: Farmacocinética; Farmacoterapia; Cardiotônicos

Abstract

Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome whose pharmacological treatment includes the use of ACE inhibitors, ARBs, beta blockers, diuretics and aldosterone antagonists. Among drugs with inotropic activity, the drug of choice for use in chronic phase HF is digoxin, while dobutamine and milrinone are used for decompensated HF. Pharmacokinetics is the science studying the absorption, distribution, biotransformation and excretion of drugs. When inserted into clinical practice, its fundamental hypothesis is the relationship between the pharmacological effects of a drug and its concentration in the blood or plasma. The establishment of rational drug regimens is achieved through their pharmacokinetic parameters, such as bioavailability, distribution volume, clearance rate and half-life, which can be modified by countless factors. This study reviews the pharmacokinetics of digoxin, dobutamine and milrinone, assessing changes in their pharmacokinetic parameters that depend on factors such as age, gender, presence of HF and drug interactions. Applied to different groups of individuals, this knowledge will contribute to the rationalization of treatment, moving towards individualized regimens.

Keywords: Pharmacokinetics; Pharmacotherapy; Cardiotonics

[1]Laboratório de Farmacologia Experimental - Instituto Biomédico - Universidade Federal Fluminense (UFF) - Niterói, RJ - Brasil

Correspondência: Christianne Bretas Vieira Scaramello
E-mail: christiannebretas@vm.uff.br
Rua Prof. Hernani Pires de Melo, 101 - São Domingos - 24210-130 - Niterói, RJ - Brasil

Recebido em: 19/06/2012 | Aceito em: 12/04/2013

Introdução

Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa de caráter sistêmico, definida como disfunção cardíaca que ocasiona inadequado suprimento sanguíneo para atender as necessidades metabólicas tissulares, na presença de retorno venoso normal, ou fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento[1].

No Brasil, a IC é a causa mais comum de internação por doença cardiovascular e, no ano de 2007, foi responsável por 2,6 % das hospitalizações e 6 % dos óbitos registrados pelo SUS[1]. Sua principal etiologia é a cardiopatia isquêmica associada à hipertensão arterial[1]. O tratamento farmacológico da IC está baseado no uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), como o captopril e o maleato de enalapril; os bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), como a losartana potássica; os betabloqueadores adrenérgicos (carvedilol, metoprolol e bisoprolol); os diuréticos de alça (furosemida) e o antagonista da aldosterona (espironolactona). Fármacos com atividade inotrópica positiva podem ser indicados para o tratamento e, como exemplos, pode-se citar a digoxina, as bipiridinas (amrinona e milrinona) e os agonistas dos receptores beta-adrenérgicos (dobutamina e dopamina)[2].

Farmacocinética

A farmacocinética constitui um segmento da farmacologia que estuda processos sofridos pelo fármaco no organismo, processos estes que interferem diretamente em sua concentração no sangue e nos tecidos-alvo. Ou seja, na farmacologia, o estudo da absorção, distribuição, biotransformação e excreção de fármacos está no âmbito da farmacocinética. São parâmetros farmacocinéticos: fator de biodisponibilidade (F); volume de distribuição (V_d); clearance (CL) e tempo de meia-vida ($t_{1/2}$)[3]. Dados farmacocinéticos dos fármacos objetos deste estudo encontram-se sumarizados no Quadro 1.

Absorção

A absorção descreve a taxa e a extensão de saída do fármaco do seu local de administração para a circulação sistêmica, através da passagem por barreiras biológicas constituídas por células delimitadas por membranas plasmáticas. Ela pode ser avaliada por meio do primeiro parâmetro importante no estudo da disposição de fármacos no organismo, o fator de biodisponibilidade (F), que traduz a fração da dose do fármaco que alcança o seu local de ação ou um líquido biológico a partir do qual o fármaco tem acesso ao seu local de ação[4-6].

a) Digoxina

Na administração intravenosa, o efeito da digoxina inicia-se em até 30 minutos, atingindo seu pico em 1-4 horas[7,8]. Por via oral, o efeito tem início em até 2 horas, alcançando seu máximo em 2-6 horas. A absorção se inicia ainda no estômago e é concluída na parte superior do intestino delgado. Após as refeições, observa-se retardamento na sua taxa de absorção, mas não se verifica alteração na quantidade de fármaco absorvida, diferentemente do que ocorre em caso de refeição rica em fibras. Em sua formulação comprimido, a digoxina tem F em torno de 0,75 (Quadro 1) e $t_{1/2}$ de 36-44 horas, sendo possível sua administração uma vez ao dia[9,10].

b) Dobutamina e milrinona

São fármacos administrados por via intravenosa, não sofrendo absorção e atingindo a circulação sistêmica de maneira direta, com F=1. Quando administrada em doses de manutenção, o início da ação da dobutamina ocorre em até 10 minutos, atingindo seu máximo em 10-20 minutos. Quando administrada em dose de ataque, a milrinona tem sua ação iniciada em 5-15 minutos, sendo seguida de doses de manutenção[8].

Distribuição

A distribuição consiste no movimento do fármaco do sangue para os fluidos intersticial e intracelular,

Quadro 1
Parâmetros farmacocinéticos de fármacos inotrópicos injetáveis

Fármacos	Dose	Volume de distribuição L/kg)	*Clearance* (mL/min/kg)	Tempo de meia-vida de eliminação	Via de eliminação
Digoxina	0,25-0,5 mg	6 a 8	2,5	30-40 horas	50-70% inalterada na urina
Dobutamina	2,5 a 15 (μg/kg/min)	0,2	60 a 120	2-3 minutos	Após metabolismo
Milrinona	0,375 a 0,75 (μg/kg/min)	0,4 a 0,5	2,0 a 2,5	2 horas	Forma inalterada na urina

Fonte: Lehtonen, et al.

Rev Bras Cardiol. 2013;26(3):213-20
maio/junho

circulando ligado a proteínas plasmáticas[6]. No sangue, a albumina é a proteína mais importante para o transporte de fármacos; as propriedades físico-químicas do fármaco e sua concentração total influenciam a taxa de ligação às proteínas.

O processo de distribuição reflete fatores fisiológicos e propriedades físico-químicas dos fármacos. O débito cardíaco, o fluxo sanguíneo regional, a permeabilidade capilar e o volume do tecido determinam a taxa de distribuição de fármaco para os órgãos, sendo esta mais rápida para os tecidos nobres. Para fármacos fortemente lipossolúveis, a etapa limitante do processo de distribuição é a irrigação sanguínea, já que atravessam com facilidade a membrana biológica; já para os fármacos menos lipossolúveis e ionizados no pH do plasma, a difusão através das membranas biológicas é a etapa que limita a distribuição[5].

O volume aparente de distribuição (V_d) é o segundo parâmetro farmacocinético fundamental ao se estudarem os processos de disposição de fármacos. Ele abrange a razão entre a quantidade do fármaco no corpo e a concentração do fármaco no sangue ou plasma, dependendo do fluido onde for medido. Esse volume não se refere obrigatoriamente ao volume fisiológico identificável, mas sim ao volume de fluido necessário para conter todo o fármaco no corpo na mesma concentração medida no sangue/plasma. Assim, $V_d=Q/C_p$ (Q=quantidade total do fármaco no organismo; Cp=concentração plasmática), considerando o corpo um único compartimento homogêneo[11].

a) Digoxina
O V_d da digoxina é 7,3 L/kg[9], indicando ampla distribuição pelo corpo e sendo capaz de atravessar a placenta e a barreira hematoencefálica[10]; um de seus efeitos é o aumento do tônus vagal[12]. As concentrações no coração, fígado e músculo esquelético tendem a ser maiores que as concentrações plasmáticas. Ao contrário de outros fármacos que podem se depositar no tecido adiposo, a digoxina tem o músculo esquelético como principal tecido reservatório. Dessa maneira, quando usada cronicamente, suas doses devem ser ajustadas em função da massa magra do paciente[13]. Em casos de hipertireoidismo, o volume de distribuição da digoxina se eleva, refletindo sua distribuição para o coração e músculos[7].

b) Dobutamina
Em geral, a dobutamina possui V_d=0,2 L/kg, ou seja, cerca de 20 % do peso corporal. Como seu $t_{1/2}$ é de dois minutos, seu início de ação é rápido, podendo ser administrada apenas com doses de manutenção (Quadro 1). Assim, uma dose de ataque não é necessária e a concentração média de platô (C_{ss}), que corresponde à concentração do fármaco ao alcançar o estado estacionário, é atingida após dez minutos do início da infusão[14].

c) Milrinona
Em geral, a milrinona apresenta V_d=0,4L/kg e encontra-se cerca de 70 % ligada às proteínas plasmáticas. Como seu $t_{1/2}$ é de duas horas, as infusões geralmente são iniciadas com dose de ataque de 50 µg/kg, administrada lentamente durante dez minutos, e continuadas com doses de manutenção entre 0,375-0,750 µg/min/kg[15].

Depuração: biotransformação e eliminação

A biotransformação e a eliminação são processos importantes para a depuração de fármacos. A biotransformação se define como a modificação química sofrida por uma substância, tornando-a geralmente mais solúvel em água. Constitui a principal via de depuração de fármacos e de substâncias tóxicas e, embora não seja o único, o fígado é o principal órgão de biotransformação, devido a sua importante atividade enzimática. Além do fígado, essas reações também ocorrem no trato gastrointestinal, rins e pulmões. As reações de oxidação microssomal hepática são as mais relevantes clinicamente por estarem associadas a diversas interações medicamentosas[16].

Para a maioria dos fármacos e seus metabólitos, a principal via de eliminação é renal[6]. A excreção renal dos fármacos e seus metabólitos se faz por filtração glomerular, secreção tubular ativa e reabsorção tubular passiva[5]. Mudanças na função renal alteram os três processos de maneira similar. Mesmo em indivíduos sadios, a função renal não é constante. Em neonatos, a função renal é baixa comparada à massa corporal, mas amadurece rapidamente nos primeiros meses após o nascimento[5]. Na vida adulta, há um lento declínio na função renal de 1% ao ano, após os 50 anos, de modo que, em idosos, um grau significativo de comprometimento se encontra presente[17].

O *clearance* (CL) é o parâmetro mais importante a se considerar durante a elaboração de um regime terapêutico racional para a administração de fármacos em longo prazo. Pode ser definido como a capacidade do organismo de depurar um fármaco. O CL do fármaco por diferentes órgãos é aditivo, compondo o CL sistêmico[5]. Esse parâmetro farmacocinético, portanto, traduz o volume de plasma que é completamente depurado do fármaco por unidade de tempo, sendo expresso em L/hora ou mL/min[6]. Em fármacos administrados por via oral, é difícil estimar sua biodisponibilidade absoluta; assim, o parâmetro clearance aparente (CL/F) representa a taxa de

depuração do plasma para um determinado fármaco, por unidade de tempo e de acordo com sua biodisponibilidade, quando administrado por via oral[14].

O tempo de meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) é o quarto parâmetro farmacocinético importante no estudo da disposição de fármacos. Ele traduz a taxa de remoção do fármaco a partir do organismo, sendo definido como o tempo em que a concentração plasmática do fármaco ou a sua quantidade no organismo leva para ser reduzido em 50 %. Este parâmetro depende tanto do V_d como do CL, como pode se observar na equação 1, de modo que constitui um índice pobre para avaliação da eliminação do fármaco *per se*. Entretanto, constitui um bom indicativo para a estimativa do tempo para alcance do estado estacionário e do melhor intervalo no caso de administração de doses repetidas[5,6].

Equação 1

$$t_{1/2} = (0{,}693 \times Vd) / CL$$

a) Digoxina
Este digitálico é excretado praticamente sob a forma inalterada na urina e, portanto, sua eliminação é altamente dependente da função renal, sendo seu CL=2,5 mL/min/kg. A intervalos de dose de 24 horas, depura-se aproximadamente 1/3 da digoxina presente no organismo, já que seu $t_{1/2}$ é de 30-40 horas (Quadro 1). Como o CL da digoxina é diretamente relacionado à função renal, sua eliminação diária é função do CL da creatinina, estimado pela creatinina sérica. Se há redução do CL com consequente elevação do $t_{1/2}$, a dose de manutenção de digoxina deve ser reduzida, acompanhada ou não de aumento no intervalo entre doses. O ajuste deve ser proporcional à alteração de CL e $t_{1/2}$[4].

b) Dobutamina
A dobutamina possui CL=60-120 mL/min/kg e $t_{1/2}$= 2-3 minutos (Quadro 1), sendo a excreção principalmente pela urina sob a forma de metabólitos conjugados como 3-O-metil-dobutamina (inativo)[18]. A biotransformação da dobutamina ocorre basicamente por reação de fase II no fígado[5].

c) Milrinona
Em adultos, a milrinona é excretada predominantemente pelos rins, na forma original (83%) ou de metabólito O-glicuronídeo (12%)[8] e uma pequena parcela é metabolizada no fígado[19]. A depuração renal média desse fármaco é de aproximadamente 2,0 mL/min/kg, indicativa de secreção ativa[20].

Farmacocinética clínica

O princípio fundamental da farmacocinética clínica é a relação que existe entre os efeitos farmacológicos de um fármaco e sua concentração no sangue ou no plasma, que traduz, para a maioria das substâncias, a sua concentração nos sítios de ação. Essa relação foi bem documentada para vários fármacos. Entretanto, embora seja considerada positiva na farmacoterapêutica, a medida rotineira da concentração de certos fármacos é impraticável[5].

A farmacocinética clínica tenta prover boa relação quantitativa entre dose e efeito além de um quadro em que a interpretação das concentrações plasmáticas do fármaco nos fluidos dos pacientes resulte em benefício para eles[21]. A importância no tratamento, portanto, baseia-se no aperfeiçoamento da terapia, evitando-se efeitos indesejados que possam ser alcançados pela aplicação de seus princípios quando os esquemas terapêuticos são escolhidos e mudados[5].

Sendo assim, o cálculo da dose de manutenção apropriada é objetivo primário. Para manter C_{ss} ou a concentração-alvo, a taxa de administração do fármaco é ajustada para ser proporcional à taxa de depuração. Sabendo-se a concentração-alvo e os parâmetros CL e F do fármaco para um paciente em particular, a dose e o intervalo entre doses apropriados podem ser calculados, de acordo com a equação 2.

A dose de ataque constitui uma ou uma série de doses administradas no início da terapia com o objetivo de alcançar a concentração-alvo rapidamente. Essa estratégia é importante quando o tempo para alcançar o estado de equilíbrio estável for demasiadamente longo para o quadro clínico em questão, utilizando-se apenas doses de manutenção sucessivas. A dose de ataque pode ser determinada de acordo com a equação 3.

Equação 2

$$\text{Dose de Manutenção / intervalo entre doses ou taxa de infusão} = (Css \times CL) / F$$

Equação 3

$$\text{Dose de Ataque (mg / kg)} = [\text{Cp alvo (mg / L)} \times \text{Vd (L / kg)}] / F$$

Em resumo, como a farmacocinética depende da sua estrutura química e de fatores fisiológicos dos pacientes que podem ser alterados em função de aspectos ambientais, polimorfismos genéticos, interações medicamentosas (medicamento-medicamento/medicamento-alimento), idade e/ou comorbidades, o prescritor deve considerar a influência dessas variações interindividuais no ato da prescrição, uma vez que o efeito terapêutico dos fármacos depende do fato de a sua C_p se encontrar dentro dos limites da janela terapêutica, refletindo a concentração do fármaco no tecido-alvo[3,22].

A farmacocinética clínica permite, então, que se determinem concentrações adequadas do fármaco no organismo através do ajuste de esquemas terapêuticos em presença de anormalidades nos processos de absorção, distribuição e depuração dos fármacos refletidas nos respectivos parâmetros farmacocinéticos[23].

As equações 2 e 3 mostram a relação entre as doses de manutenção e de ataque, respectivamente, e esses parâmetros ilustram como, por meio deles, é possível racionalizar os esquemas terapêuticos, considerando os processos farmacocinéticos de cada fármaco para cada paciente. Ao se utilizarem dados específicos de grupos de pacientes aproxima-se da individualização da farmacoterapia[3].

Buscando a individualização da farmacoterapia

Idade

A variação dos parâmetros farmacocinéticos dos fármacos em função da idade do indivíduo decorre da imaturidade ou falência de enzimas e de órgãos vitais para a depuração dessas substâncias.

a) Digoxina
Estudo envolvendo crianças até 15 anos analisou a influência de fatores como peso, idade, altura e presença de IC sobre o CL e o V_d da digoxina[14]. Os dados encontrados mostraram diferenças na farmacocinética deste fármaco quando comparada à de pacientes adultos. O CL se apresenta alterado em função do peso, altura e da presença de IC[24,25]. Fatores como peso e presença de IC também levaram ao aumento do V_d da digoxina. Como observado na equação 1, a queda do CL e o aumento do V_d da digoxina levam a aumento significativo do $t_{1/2}$[5]. A modificação dos parâmetros farmacocinéticos da digoxina torna importante a realização de ajustes posológicos, uma vez que esse fármaco apresenta janela terapêutica estreita[13].

b) Dobutamina
O fluxo sanguíneo renal se encontra diminuído no paciente idoso, mesmo na ausência de nefropatia, sendo reduzido em 1% ao ano após os 50 anos. Da mesma forma, a função e a massa renal são diminuídas[17], sendo observada redução do clearance (CL) da creatinina (Tabela 1). Não se pode negligenciar que há possibilidade de o decréscimo da função renal com a idade alterar o CL e, consequentemente, $t_{1/2}$ da dobutamina. Outros estudos devem ser realizados para avaliar a necessidade de ajuste de posologia da dobutamina em função da idade.

Tabela 1
Variação do CL da creatinina (valores médios) de acordo com a faixa etária

Faixa etária	**n**	***Clearance* da creatinina (mL/min)/1,73m ^{2}**
17-24	10	140,2
25-34	73	140,1
35-44	122	132,6
45-54	152	126,8
55-64	94	119,9
65-74	68	109,5
75-84	29	96,9

Fonte: Bressler & Bahl [22]

c) Milrinona
O uso da milrinona em bebês prematuros foi estudado com o objetivo de definir a farmacocinética nesses pacientes e de estabelecer um regime de infusão que prevenisse o baixo fluxo sanguíneo nas primeiras 12 horas do nascimento. Considerando os parâmetros farmacocinéticos da milrinona em crianças, os bebês prematuros apresentaram, apesar do menor V_d, maior $t_{1/2}$ em função da imaturidade da função renal, o que determina um menor CL. O regime ideal foi a infusão a 0,75 µg/kg/min por três horas, seguida de infusão a 0,2 µg/kg/min até 18 horas de nascimento[26,20].

IC e comorbidades

a) Digoxina
Como o CL da digoxina é diretamente relacionado à função renal, sua eliminação diária é função do CL da creatinina, estimado pela creatinina sérica. O $t_{1/2}$ da digoxina em pacientes com função renal normal é de 30-40 horas (Quadro 1), o que pode se elevar em portadores de insuficiência renal e pacientes anúricos[7]. Em portadores de IC, os parâmetros farmacocinéticos da digoxina são diferenciados e, portanto, o CL do fármaco pode ser 23,5 % menor e o V_d 75 % maior que em pacientes não portadores da síndrome[24,25]. Em casos de hipertireoidismo, o volume de distribuição

da digoxina se eleva, refletindo sua distribuição para o coração e músculos[8].

b) Dobutamina
Em pacientes portadores de IC, o fluxo sanguíneo hepático pode se encontrar reduzido, diminuindo o metabolismo de fármacos catalisado por enzimas de fase I e/ou de fase II. Como consequência da redução da biotransformação de fase II, parâmetros farmacocinéticos da dobutamina, como CL e $t_{1/2}$, podem estar alterados, elevando C_p na ausência de ajuste da posologia, sendo fundamental sua observação no momento de se escolher a taxa de infusão de dobutamina[3,27].

c) Milrinona
Em pacientes com IC, F da milrinona administrada por via oral parece ser reduzida enquanto há aumento do V_d e o CL é drasticamente reduzido quando comparado a voluntários sadios. Assim, o aumento do V_d e a redução do CL resultam em aumentos proporcionais no $t_{1/2}$ deste fármaco[28]. Quando administrada pela via parenteral em pacientes com IC em fase aguda (classes NYHA III ou IV), a milrinona apresenta redução do CL em 50 % em comparação com indivíduos sadios, o que ressalta a importância do monitoramento da eficácia e segurança deste fármaco[29].

Os rins são responsáveis pela eliminação de mais de 60% da milrinona[22]. A relação entre a depuração da creatinina e a depuração renal desse fármaco é significativamente linear; logo, ajustes na posologia podem ser necessários em casos de insuficiência renal, para evitar um quadro de toxicidade[30]. Estudo envolvendo seis pacientes com IC descompensada (NYHA IV) e realizando hemofiltração, com idade entre 33-72 anos, mostrou um $t_{1/2}$ médio de 20,1 horas para esse fármaco, em virtude da função renal debilitada dos participantes do estudo e da alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas da milrinona, elevando sua concentração plasmática[19]. Portanto, é essencial o ajuste da dose ou do intervalo entre doses da milrinona durante a terapia de substituição renal, em pacientes com IC aguda[19].

Sexo

a) Digoxina
Estudo de 2006 mostrou que, em indivíduos do sexo masculino, mas não do sexo feminino, a associação do betabloqueador carvedilol à digoxina leva ao aumento da biodisponibilidade do digitálico, da sua $C_{máx}$ e da área sob a curva (AUC) do gráfico C_p x tempo[31]. Esse dado aponta para a necessidade de a dose de digoxina em homens usando carvedilol ser menor que em mulheres sob a mesma associação[31].

b) Dobutamina e milrinona
Não foram encontrados dados relevantes sobre diferenças nos parâmetros farmacocinéticos desses fármacos entre homens e mulheres. O uso de dobutamina e milrinona é contraindicado em gestantes e não é recomendada a amamentação durante o tratamento ou esta deve ser feita com cautela[8].

Interações medicamentosas do tipo farmacocinéticas

a) Digoxina
A digoxina apresenta interações que podem ser farmacodinâmicas ou farmacocinéticas. No último caso, como a digoxina tem uma janela terapêutica estreita, é importante monitorar sua C_p durante o tratamento[3]. Este digitálico é substrato da glicoproteína P, que medeia o efluxo dependente de ATP em tecidos-chave como o intestino delgado, fígado, rins e barreira hematoencefálica[32]. Inibidores da glicoproteína P, como amiodarona e carvedilol, podem aumentar a biodisponibilidade ou diminuir o CL da digoxina, favorecendo a intoxicação digitálica[33-35]. No caso da interação entre carvedilol e digoxina, como discutido anteriormente, a biodisponibilidade do digitálico é aumentada apenas em indivíduos do sexo masculino[31]. A redução do CL e do V_d em interações da digoxina com moduladores da glicoproteína P torna importante o ajuste da dose de manutenção da digoxina (equação 2).

b) Dobutamina
Estudo com pacientes pediátricos em unidade de terapia intensiva mostrou que nem idade, peso, sexo, estado da doença, tempo de infusão, disfunção renal ou hepática foram consideradas covariáveis dos parâmetros CL e $t_{1/2}$ da dobutamina[27]. Entretanto, verificou-se que a administração concomitante de dopamina com dobutamina altera a farmacocinética da dobutamina[27]. Outros estudos mostraram que, nos pacientes em uso de betabloqueadores, o fluxo sanguíneo hepático pode estar reduzido, gerando a diminuição do metabolismo de fármacos[3,5].

c) Milrinona
Não são conhecidas interações medicamentosas significativas para esse fármaco que impliquem aumento ou diminuição de sua C_p[36].

Conclusões

Os parâmetros farmacocinéticos dos fármacos estudados são alterados fundamentalmente em pacientes com insuficiência cardíaca. A idade afeta categoricamente apenas a farmacocinética da digoxina e da milrinona. Pouco se sabe ainda sobre a interferência do sexo na farmacocinética dos cardiotônicos.

Quanto às interações medicamentosas, há grande influência de outros fármacos, principalmente na farmacocinética da digoxina, sendo importante monitorar C_p durante o uso do digitálico. Os estudos também mostraram a relevância de se monitorar a função renal através do CL da creatinina, principalmente para a milrinona, devendo-se corrigir a posologia já que há relação direta entre a função renal e a depuração do fármaco, com repercussão sobre $t_{1/2}$.

O conhecimento da farmacocinética geral dos cardiotônicos e da variação de seus parâmetros farmacocinéticos em diferentes grupos de indivíduos permitirá à equipe clínica a racionalização da terapia, aproximando-se de um esquema terapêutico individualizado.

Agradecimentos
Agradecemos à Universidade Federal Fluminense (UFF) pela infraestrutura dada para a realização do estudo.

Potencial Conflito de Interesses
Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento
O presente estudo foi parcialmente financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES).

Vinculação acadêmica
Este artigo está vinculado à dissertação de Mestrado em Ciências Cardiovasculares de Felipe Costa de Souza, pela Universidade Federal Fluminense.

Referências

1. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica - 2012. Arq Bras Cardiol. 2012:98(1 supl. 1):1-33.
2. Gauthier N, Anselm AH, Haddad H. New therapies in acute decompensated heart failure. Curr Opin Cardiol. 2008;23(2):134-40.
3. Benet LZ, Kroetz DL, Sheiner LB. Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution and elimination. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A, eds. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill; 1996. p.3-27.
4. Lehtonen LA, Antila S, Pentikäinen PJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous inotropic agents. Clin Pharmacokinet. 2004;43(3):187-203.
5. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 12a. ed. Rio de Janeiro: Mcgraw-Hill; 2012. p. 4,5,8,173,692,694,697.
6. Silva P. Farmacologia. 8a ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2010.
7. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook 2005-2006. Hudson: Lexi-Comp; 2005.
8. Lacy CF. Lexi-Comp´s drug information handbook international: with international drug monographs 13th ed. Hudson: Lexi-Comp; 2005-2006. p. 446,500,1062.
9. Winter ME. Basic clinical pharmacokinetics. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
10. Brouwer J, van Veldhuisen DJ, Man in't Veld AJ, Dunselman PH, Boomsma F, Haaksma J, et al. Heart rate variability in patients with mild to moderate heart failure: effects of neurohormonal modulation by digoxin and ibopamine. The Dutch Ibopamine Multicenter Trial (DIMT) Study Group. J Am Coll Cardiol. 1995;26(4):983-90.
11. Leblanc PP, Aiache JM, Besner JG, Buri P, Lesne M. Tratado de biofarmácia e farmacocinética. Lisboa. Instituto Piaget; 1997.
12. Montera MW, Almeida RA, Tinoco EM, Rocha RM, Moura LZ, Réa-Neto A, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca aguda. Arq Bras Cardiol. 2009;93(3 supl. 3):1-65.
13. Bryant B, Knights K, Salerno E. Pharmacology for health professionals. 2nd ed. Sydney: Mosby Elsevier; 2007.
14. Preechagoon Y, Somsaard P, Petcharattana S. Population pharmacokinetics of digoxin in Thai pediatric patients. J Med Assoc Thai. 2009;92(10):1324-35.
15. Woolfrey SG, Hegbrant J, Thysell H, Fox PA, Lendrem DW, Lockwood GF, et al. Dose regimen adjustment for milrinone in congestive heart failure patients with moderate and severe renal failure. J Pharm Pharmacol. 1995;47(8):651-5.
16. Hisaka A, Ohno Y, Yamamoto T, Suzuki H. Prediction of pharmacokinetic drug-drug interaction caused by changes in cytochrome P450 activity using in vivo information. Pharmacol Ther. 2010;125(2):230-48.
17. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH, Shock NW. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. J Gerontol. 1976;31(2):155-63.
18. Klem C, Dasta JF, Reilley TE, Flancbaum LJ. Variability in dobutamine pharmacokinetics in unstable critically ill surgical patients. Crit Care Med. 1994;22(12):1926-32.
19. Taniguchi T, Shibata K, Saito S, Matsumoto H, Okeie K. Pharmacokinetics of milrinone in patients with congestive heart failure during continuous venovenous hemofiltration. Intensive Care Med. 2000;26(8):1089-93.
20. Paradisis M, Jiang X, McLachlan AJ, Evans N, Kluckow M, Osborn D. Population pharmacokinetics and dosing regimen design of milrinone in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007;92(3):F204-9.

21. Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: concepts and applications. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Willians & Wilkins; 2010.

22. Bressler R, Bahl JJ. Principles of drug therapy for the elderly patient. Mayo Clin Proc. 2003;78(12):1564-77.

23. Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 4a ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2010.

24. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. J Pharmacokinet Biopharm. 1977;5(5):445-79.

25. Mutnick AH. Digoxin. In: Schumacher GE, ed. Therapeutic Drug Monitoring. Norwalk: Appleton & Lange; 1995. p.469-91.

26. Paradisis M, Evans N, Kluckow M, Osborn D, McLachlan AJ. Pilot study of milrinone for low systemic blood flow in very preterm infants. J Pediatr. 2006;148(3):306-13.

27. Schwartz PH, Eldadah MK, Newth CJ. The pharmacokinetics of dobutamine in pediatric intensive care unit patients. Drug Metab Dispos. 1991;19(3):614-9.

28. Rocci ML Jr, Wilson H. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer inotropic agents. Clin Pharmacokinet. 1987;13(2):91-109.

29. Ogawa R, Stachnik JM, Echizen H. Clinical pharmacokinetics of drugs in patients with heart failure: an update (part 1, drugs administered intravenously). Clin Pharmacokinet. 2013;52(3):169-85.

30. Larsson R, Liedholm H, Andersson KE, Keane MA, Henry G. Pharmacokinetics and effects on blood pressure of a single oral dose of milrinone in healthy subjects and in patients with renal impairment. Eur J Clin Pharmacol. 1986;29(5):549-53.

31. Baris N, Kalkan S, Güneri S, Bozdemir V, Guven H. Influence of carvedilol on serum digoxin levels in heart failure: is there any gender difference? Eur J Clin Pharmacol. 2006;62(7):535-8.

32. Smalley J, Marino AM, Xin B, Olah T, Balimane PV. Development of a quantitative LC-MS/MS analytical method coupled with turbulent flow chromatography for digoxin for the in vitro P-gp inhibition assay. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2007;854(1-2):260-7.

33. Tanigawara Y. Role of P-glycoprotein in drug disposition. Ther Drug Monit. 2000;22(1):137-40.

34. Tatro DS. Drug interaction facts 2012: the authority on drug interactions. Philadelphia: Lippincott Willians & Wilkins; 2012.

35. Yao M, Zhang H, Chong S, Zhu M, Morrison RA. A rapid and sensitive LC/MS/MS assay for quantitative determination of digoxin in rat plasma. J Pharm Biomed Anal. 2003;32(6):1189-97.

36. Lewis RP. Clinical use of serum digoxin concentrations. Am J Cardiol. 1992;69(18):97G-106